

男性卡尔曼综合征 1 例诊治报告及文献回顾

张雅君¹ 陈复琼² 余学锋² 谭娟³ 邵诗颖²

¹云梦县人民医院内分泌科,湖北孝感 432500

²华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北分中心,湖北武汉 430030

³华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科,湖北武汉 430030

关键词 男性卡尔曼综合征;低促性腺激素;嗅觉缺失;基因
中图分类号 R588 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240419

卡尔曼综合征(Kallmann syndrome,KS)是伴有嗅觉减退或缺失的特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism,IHH)。该病症是一种罕见的遗传性疾病,男性发病率约为 1:8 000,女性发病率约为 1:40 000^[1]。本文回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 2021 年收治的 1 例男性 KS 患者的临床资料,结合基因检测探讨该病症的诊断及治疗方法,以提高临床医师对此病的认识。

患者男性,36 岁。因“第二性征发育不良 23 年”入院。患者青春期阴毛、腋毛仍不生长,外生殖器发育不良。自幼嗅觉减弱,仅可闻及强刺激性气味。患者无性格及行为异常,无智力及社交障碍。曾于当地医院行性腺相关检查及染色体检查。患者为 46,XY,为男性核型,染色体结构未见明显异常。给予睾酮口服治疗后,阴毛、腋毛有生长,但睾丸及阴茎无明显增长。病程中患者阴茎有勃起,无射精,至今未育。既往体健,无特殊病史。否认出生时有难产史或窒息抢救史。否认父母近亲结婚,否认家族遗传疾病史。

入院体格检查示身高 175 cm,体重 70 kg,体质指数(body mass index,BMI)=22.86kg/m²。心、肺、腹无异常。皮肤细腻,喉结小,汗毛细短,无胡须、腋毛,阴毛稀疏(Tanner 分期:P2 期)。阴茎短小(长约 3 cm),双侧睾丸体积小(Tanner 分期:G1 期)。嗅觉测试示患者存在嗅觉缺失。

患者入院血尿便常规及肝肾功能均在正常范围;促甲状腺素、促肾上腺皮质激素及皮质醇节律、肾素-血管紧张素-醛固酮、生长激素均未见异常。性激素相关检验发现促卵泡激素(FSH)0.89 mIU/mL(正常范围 1.27~19.26 mIU/mL)、促黄体激素(LH)0.07 mIU/mL(正常范围 1.24~8.62 mIU/mL)、睾酮 0.50 nmol/L(正常范围 1.75~7.81 nmol/L),均低于正常范围,其余指标正常。

根据患者性激素水平,考虑性腺功能减退。继而对患者进行促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验:静脉注射戈那瑞林 100μg,于注射 0、30、60、120 min 分别取 2 mL 静脉血,监测 FSH、LH 水平。结果显示患者 LH 分泌高峰在戈那瑞林注射后 60 min,且低于 8 IU/L,见表 1,提示性腺轴未启动,故诊断

IHH。

表 1 GnRH 兴奋试验(mIU/mL)

指标	0min	30min	60min	120min
LH	0.60	1.86	2.49	2.25
FSH	0.99	3.81	5.08	6.67

睾丸彩超示双侧睾丸体积缩小,右侧 1.38 cm×0.96 cm×0.64 cm,左侧 1.24 cm×0.76 cm×0.67 cm。左腕正位片示骨龄与年龄相仿。垂体磁共振成像(MRI)+磁共振灌注加权成像(perfusion weighted imaging,PWI)示腺垂体左侧可疑小片状稍弱强化灶,微腺瘤待排,见图 1A。嗅球 MRI 示双侧嗅球未见明确显示,见图 1B。

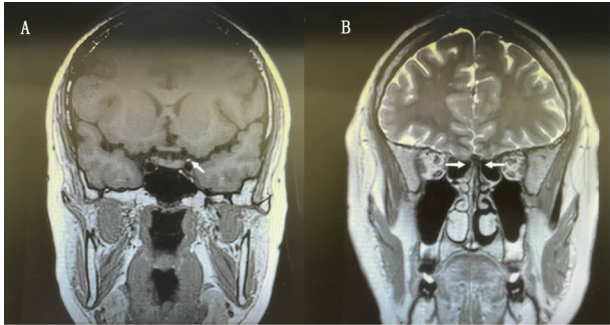


图 1 A 垂体 MRI+PWI 图(箭头示垂体左侧微腺瘤);B 嗅球 MRI 图(箭头示嗅球部缺失)

为明确诊断,患者入院后完善基因检测,结果显示患者在染色体 chr16:4828138 发现 1 处杂合突变 SEPT12,c.824T>G,关联疾病为精子生成障碍-10,见图 2A;在染色体 chr1:180235684 发现 1 处杂合突变 LHX4,c.406G>A,关联疾病为结合型垂体激素缺乏症 4 型,见图 2B。这 2 处基因相关疾病均为常染色体显性遗传。一代测序验证患者父亲 SEPT12 基因及 LHX4 基因均存在同样杂合突变,见图 2C、D。其母亲为野生型,见图 2E、F。

本例患者为男性,体格检查示第二性征发育不良,且嗅觉缺失。实验室检查发现患者睾酮水平≤3.47 nmol/L,且 LH 和 FSH 水平低;戈拉瑞林试验中 60 min LH<8 IU/L。影

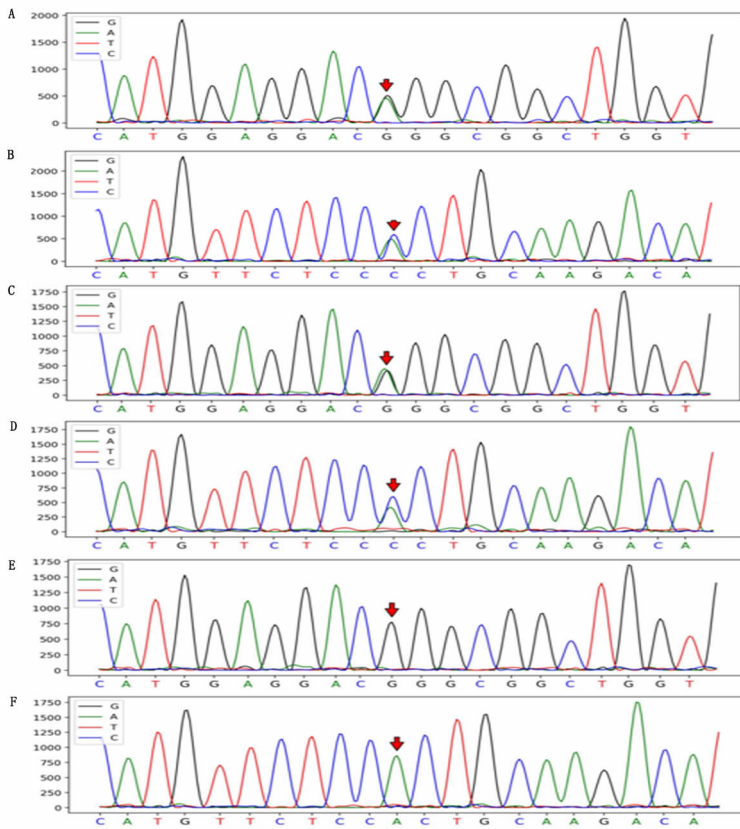


图2 基因检测图(A 染色体 chr16:4828138 存在杂合突变;B 染色体 chr1:180235684 存在杂合突变;C 染色体 chr16:4828138 存在杂合突变;D 染色体 chr1:180235684 存在杂合突变;E 染色体 chr16:4828138 为野生型;F 染色体 chr1:180235684 为野生型)

影像学检查示骨龄>12 岁且生物年龄 $\geq$ 18 岁,嗅球 MRI 显示患者嗅球部缺失。基因检测示患者存在 LHX4 基因及 SEPT12 基因杂合突变。同时患者甲状腺功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇节律、生长激素、泌乳素均正常,可除外垂体前叶功能减退。故患者诊断为 KS。

本例患者已婚未育,目前主要想获得生育能力,治疗以促进生精为主。给予患者人绒毛膜促性腺激素(HCG)2kU 肌肉注射,每周 3 次;合用人绝经期促性腺激素(HMG)75 IU 肌肉注射,每周 3 次。以 3 个月为 1 个疗程。3 个月后,睾丸体积稍增大(右侧 1.40 cm $\times$ 0.98 cm $\times$ 0.70 cm,左侧 1.50 cm $\times$ 0.78 cm $\times$ 0.70 cm)。腋毛、阴毛、胡须无明显增多。性生活正常,可正常勃起射精。本例患者就诊时间相对较晚,治疗时间短,远期效果有待进一步随访观察。

讨论 KS 的发病机制尚不十分清楚。目前认为其病因可能与参与 GnRH 神经元发育、迁移及嗅球发育相关的基因变异有关^[2]。迄今为止,已经报道有 20 余种不同的基因与 KS 有关^[3],相关基因及其特征见表 2。仍有近 1/2 患者未找到明确的致病基因^[4]。该病症是一种遗传异质性疾病,其遗传方式主要有 3 种:X 连锁隐性遗传(X-linked recessive)、

常染色体显性遗传(autosomal dominant,AD)、常染色体隐性遗传(autosomal recessive,AR)。遗传上的异质性表现为即使是同一种遗传方式也可能存在不同的临床表现。

KAL1 基因是 1991 年由 Legouis 等^[5]发现的第 1 个最常见的 KS 致病基因,以 X 连锁隐性遗传为主,其发病机制目前较为明确。该基因包含 14 个外显子,编码含 680 个氨基酸残基的细胞外基质蛋白 anosmin-1。该蛋白具有调控神经轴突向外生长和识别靶细胞或靶组织的能力。KAL1 基因突变导致 anosmin-1 蛋白缺失,影响 GnRH 神经细胞迁移及嗅球、嗅束的形成。GnRH 神经细胞缺乏造成 GnRH 分泌不足,导致低促性腺激素、性腺功能减退;同时嗅球、嗅束的异常发育或缺如,引起嗅觉减退或丧失^[6]。

除了 KAL1 基因外,FGFR1、PROKR2 和 PROK2 基因也是较为常见的致病基因。FGFR1 即 KAL2,是 2003 年由 Dodé 等^[7]报道的与 KS 相关的基因,以常染色体显性遗传为主。该基因包含 18 个外显子,编码含 822 个氨基酸残基的 FGFR1 蛋白。FGFR1 蛋白在嗅球的形成及 GnRH 神经元的发生及迁移中发挥重要作用。FGFR1 基因突变同样可导致 GnRH 神经细胞迁移缺陷和嗅球形态发生异常。PROKR2 基因和 PROK2 基因是 2006 年由 Dodé 等^[8]发现的与 KS 相关的突变基因。这 2 个基因可能同时参与单基因隐性遗传和双基因/寡基因遗传模式。PROKR2 基因包含 2 个外显子,编码含 384 个氨基酸残基的 G 蛋白偶联受体蛋白。PROK2 基因包含 4 个外显子,编码一种含 129 个氨基酸残基的分泌型蛋白。这 2 个基因都是 GnRH 神经元发育和 GnRH 释放的关键调控因子,也都与嗅球、嗅束的神经元细胞的迁移有关。

除目前已报道的 22 个基因突变位点,Seemple 等^[9]预估仍有超过 70% 的未知基因突变位点。这使得该疾病的基因诊断存在困难,更多的致病基因有待进一步探索。本例患者基因检测示 LHX4 基因及 SEPT12 基因杂合突变。LHX4 属 LIM 家族,其编码垂体发育相关转录因子的表达^[10]。其可调控 GH、PRL、FSH β 及 TSH β 基因的表达。SEPT12 与精子生成障碍有关^[11],目前并无报道其与 IHH 及嗅球发育相关。笔者认为,该患者 KS 相关临床表型可能与 LHX4 基因相关,这也是首次在 KS 患者中报道该基因突变。

参照 2015 年版《特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识》^[12]及 2009 年由 Dodé 等^[13]提出的 KS 的基因检测策略,笔者总结了男性 KS 的诊断流程,见图 3。

表 2 KS 相关基因及特点

基因	ANOS1 (KAL1)	CHD7	DUSP6	FEZF1	FGFR1	FGF8	FGF17
染色体位置	Xp22.31	8q12.2	12q21.33	7q31.32	8p11.23	10q24.32	8p21.3
遗传方式	X-linked	AD/AR/Oligo	N/A	AR	AD/AR/Oligo	Oligo	Oligo
表型	KS	KS,nIHH	KS	KS	KS,nIHH	KS,nIHH	KS,nIHH

续表 2

基因	FLRT3	GLCE	HS6ST1	IL17RD	NSMF (NELF)	PLXNA1	PROK2
染色体位置	20p12.1	15q23	2q14.3	3p14.3	9q34.3	3q21.3	3p13
遗传方式	N/A	N/A	N/A	Oligo	Oligo	N/A	AR/AD/Oligo
表型	KS,nIHH	KS,nIHH	KS,nIHH	KS	KS,nIHH	KS,nIHH	KS,nIHH

续表 2

基因	PROKR2	SEMA3A	SEMA3E	SEMA7A	SOX10	SPRY4	TUBB3	WDR11
染色体位置	20p12.3	7q21.11	7q21.11	15q24.1	22q13.1	5q31.3	16q24.3	10q26.12
遗传方式	AR/AD/Oligo	N/A	Oligo	Oligo	AD	N/A	N/A	N/A
表型	KS,nIHH	KS	KS,nIHH	KS,nIHH	KS	KS,nIHH	KS	KS,nIHH

注:ANOS1(KAL1)为肌动蛋白1;CHD7为染色质解旋酶DNA结合蛋白7;DUSP6为双特异性磷酸酶6;FEZF1为Fez家族锌指蛋白1;FGFR1为成纤维细胞生长因子受体1;FGF8为成纤维细胞生长因子8;FGF17为成纤维细胞生长因子17;FLRT3为富亮氨酸跨膜蛋白3;GLCE为葡萄糖醛酸差向异构酶;HS6ST1为硫酸肝素6-O-磺基转移酶1;IL17RD为白介素17受体D;NSMF(NELF)为NMDA受体突触核信号和神经元迁移因子;PLXNA1为神经丛素A1;PROK2为前动力蛋白2;nIHH为嗅觉正常的特发性低促性腺激素性腺功能减退症;Oligo为寡基因或潜在寡基因遗传;N/A为不确定;PROKR2为前动力蛋白受体2;SEMA3A为信号蛋白3A;SEMA3E为信号蛋白3E;SEMA7A为信号蛋白7A;SOX10为性别决定基因10;SPRY4为快速发育生长因子同源蛋白4;TUBB3为III型β微管蛋白;WDR11为WD重复序列蛋白11

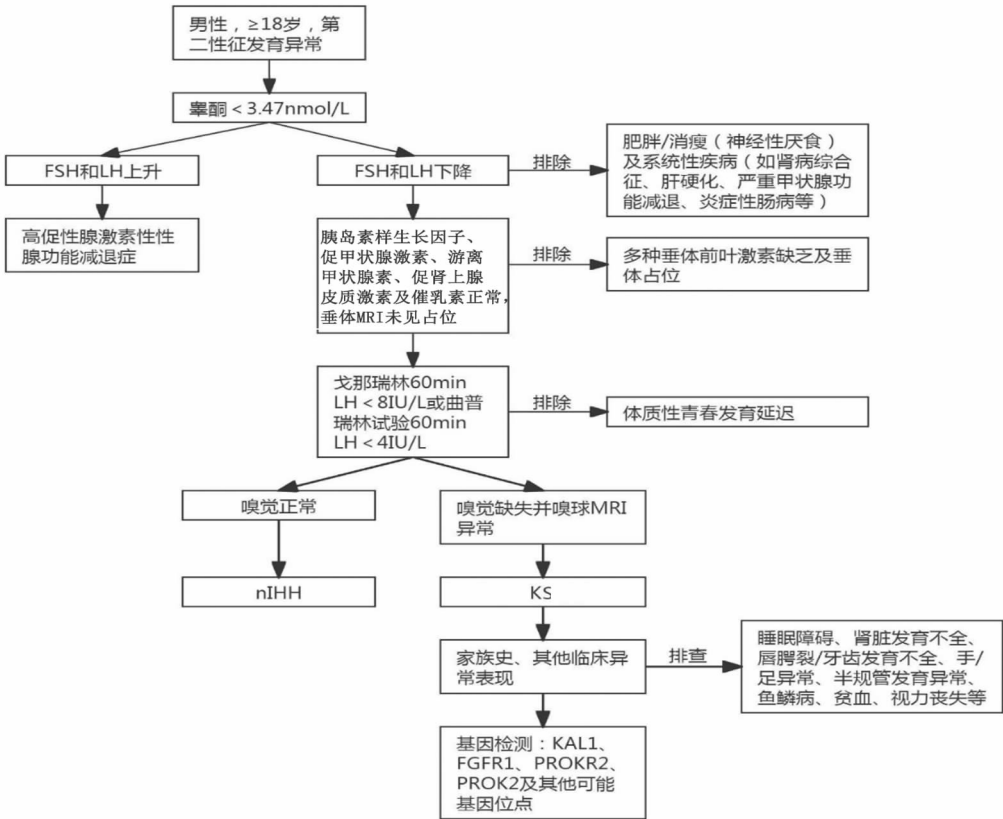


图 2 男性 KS 诊断流程图

男性 KS 治疗的关键是早期诊断,尽早给予激素替代治疗,可最大限度地缓解临床症状,促进第二性征发育,并获得生育能力。目前主要有以下 3 种治疗方案:①性激素替代治疗:男性给予雄激素替代治疗,适用于暂无生育需求的患者,能够促进第二性征发育,维持正常性功能,提高骨密度,预防骨质疏松,但不能使患者获得生育能力。②HCG/HMG 联合治疗:HCG 可模拟 LH 对睾丸间质细胞产生刺激作用,促进睾丸分泌睾酮;HMG 含有 FSH 和 LH 成分,对启动生精过程起到促进作用,加速精子的生成。该联合治疗适用于有生育需求的患者,能够促进睾丸发育,刺激精子生成,恢复生育能力。③GnRH 脉冲泵治疗:GnRH 脉冲泵是最理想、最符合“下丘脑-垂体-性腺轴”生理调节机制的方法^[14]。脉冲泵通过定时定量地将外源性 GnRH 类似物脉冲式输入皮下,且其脉冲频率和幅度是可以调节的,完全模拟了 GnRH 的脉冲释放,使患者第二性征发育,诱导生精,并获得生育能力。但 GnRH 脉冲泵的给药方式较为繁琐,治疗的依从性较差。随着基因技术和分子生物学技术的不断进步,人们对 KS 致病基因的发现不断完善,将会更全面了解其发病机制,为其治疗开辟新的道路^[15]。

参 考 文 献

1 Xia J, Luo X, Zhang X, et al. Two females presenting primary amenorrhea diagnosed with Kallmann syndrome caused by novel FGFR1 variants [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(10):3727-3731.

2 唐怡璐, 张倩文, 王依柔, 等. Kallmann 综合征临床特点及基因型分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(7):537-542.

3 Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism [J]. Metabolism, 2017, 86:124-134.

4 Wang Y, Qin M, Fan L, et al. Correlation analysis of genotypes and phenotypes in Chinese male pediatric patients with congenital hypogonadotropic

hypogonadism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:846801.

5 Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules [J]. Cell, 1991, 67(2):423-435.

6 付超, 冯征. Kallmann 综合征分子遗传学研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(4):361-365.

7 Dode C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome [J]. Nat Genet, 2003, 33(4):463-465.

8 Dode C, Teixeira L, Levilliers J, et al. Kallmann syndrome; mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2 [J]. Plos Genet, 2006, 2(10):e175.

9 Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism - novel insights and new questions [J]. Clin Endocrinol, 2010, 72(4):427-435.

10 Cohen E, Maghnie M, Collot N, et al. Contribution of LHX4 mutations to pituitary deficits in a cohort of 417 unrelated patients [J]. J Clin Endocr Metab, 2017, 102(1):290-301.

11 Shen YR, Wang HY, Kuo YC, et al. SEPT12 phosphorylation results in loss of the septin ring/sperm annulus, defective sperm motility and poor male fertility [J]. Plos Genet, 2017, 13(3):e1006631.

12 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(8):739-744.

13 Dode C, Hardelin JP. Kallmann syndrome [J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(2):139-146.

14 孙首悦, 王卫庆, 蒋怡然, 等. 微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗特发性低促性腺激素性性腺功能减退症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(8):654-658.

15 郝丽君, 崔英霞. Kallmann 综合征的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(7):647-649.

(2022-09-30 收稿 2024-05-25 修回)

(上接第 331 页)

6 Kaleem M, Kaushley A, Agrawal V, et al. Effect of ivabradine on heart rate, functional capacity and pulmonary artery pressure in patients of COPD with cor pulmonale [J]. Indian Heart J, 2021, 73(3):369-371.

7 周凡, 周哲慧, 沈夏平, 等. 高分辨胸部 CT 定量分析对哮喘-慢阻肺重叠的应用研究[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(11):1641-1647, 1654.

8 马海峰, 王晓慧, 梁超楠, 等. 慢阻肺患者 HRCT 肺气肿定量分析与疾病严重程度的相关性研究[J]. 四川医学, 2021, 42(5):463-467.

9 陈海华, 庄兰妹, 季志娟, 等. 慢阻肺引发肺动脉高压预后评价与 ET-1、H₂S、NO 的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(4):607-611, 624.

10 曹秀丽, 焦建华, 张智慧, 等. 慢阻肺并发肺动脉高压患者血清 CRP、IL-6 和 TLR4 的差异表达及相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(4):645-649.

11 Lee AHY, Snowden CP, Hopkinson NS, et al. Pre-operative optimisation for chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review [J]. Anaesthesia, 2020, 76(5):681-694.

12 Cavallazzi R, Ramirez J. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(2):173-181.

13 张朝杰, 尚会娜, 孙广信. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 TNF-α、IL-8 及 VEGF 水平变化及其与呼吸功能的相关性[J]. 临床医学, 2020, 40(7):4-6.

14 汪鑫, 罗壮, 郑圆圆, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33、IFN-γ 表达与 Th1/Th2 平衡失调 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(5):624-626.

15 李艳霞, 柴燕玲. γ 干扰素和白介素-4 的特点及其在慢性阻塞性肺疾病发病过程中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6):1139-1143.

(2021-12-16 收稿 2024-04-20 修回)